

2 EP42843

# EUROPEAN PATENT OFFICE

## Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 2004149480  
PUBLICATION DATE : 27-05-04

APPLICATION DATE : 31-10-02  
APPLICATION NUMBER : 2002318669

APPLICANT : SAISENTAN IGAKU KENKYUSHO:KK;

INVENTOR : OKAMOTO AKIO;

INT.CL. : A61K 45/00 A61K 31/145 A61K 31/20 A61K 31/201 A61K 31/202 A61K 31/205 A61K 31/22 A61K 31/366 A61K 31/40 A61K 31/565

TITLE : THERAPEUTIC AGENT FOR OPHTHALMOLOGICAL DISEASE BY ORAL OR TRANSCUTANEOUS ADMINISTRATION

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a therapeutic agent by oral or transcutaneous administration, effective for the therapy of ophthalmological diseases.

SOLUTION: The therapeutic agent of the ophthalmological diseases by the oral or transcutaneous administration contains a female hormone, a carnitine, taurine, an anti-hyperlipemic agent and an agent for ameliorating abnormality of lipid metabolism of a vegetable fat, or the like.

COPYRIGHT: (C)2004,JPO



(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-149480

(P2004-149480A)

(43) 公開日 平成16年5月27日(2004.5.27)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 45/00

4 C 0 8 4

A 6 1 K 31/145

A 6 1 K 31/145

4 C 0 8 6

A 6 1 K 31/20

A 6 1 K 31/20

4 C 0 8 8

A 6 1 K 31/201

A 6 1 K 31/201

4 C 2 0 6

A 6 1 K 31/202

A 6 1 K 31/202

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 12 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2002-318669 (P2002-318669)

(22) 出願日

平成14年10月31日 (2002.10.31)

(71) 出願人 599081820

株式会社最先端医学研究所

東京都世田谷区奥沢三丁目2番7号

(74) 代理人 100078662

弁理士 津国 肇

(74) 代理人 100075225

弁理士 篠田 文雄

(72) 発明者 岡本 新生郎

東京都世田谷区玉川田園調布2丁目2番9号

Fターム(参考) 4C084 AA17 MA01 MA52 MA63 NA14  
ZA332

4C086 AA01 AA02 BA17 BC05 DA09

DA10 MA01 MA04 MA52 MA63

NA14 ZA33

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 経口又は経皮投与用の眼科疾患治療剤

## (57) 【要約】

【課題】眼科疾患の治療に有効な経口又は経皮投与用の治療剤を提供すること。

【解決手段】女性ホルモン、カルニチン、タウリン、高脂血症治療剤、植物脂肪等の脂質代謝異常改善薬を含有することを特徴とする経口又は経皮投与用の眼科疾患治療剤。

【選択図】 なし

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

脂質代謝異常改善薬を含有することを特徴とする経口又は経皮投与用の眼科疾患治療剤。

**【請求項 2】**

脂質代謝異常改善薬が女性ホルモン、カルニチン、タウリン、高脂血症治療剤、植物脂肪から選択される請求項 1 記載の眼科疾患治療剤。

**【請求項 3】**

女性ホルモンがエストロゲン、プロゲステロンから選択される請求項 2 記載の眼科疾患治療剤。

**【請求項 4】**

高脂血症治療剤がメバロチン、ロバスタチン、リビトール、エパデールから選択される請求項 2 記載の眼科疾患治療剤。

**【請求項 5】**

植物脂肪がロレンツオイル、オリーブ油、オレイン酸、ゴマ油、ヤシ油、中鎖脂肪酸から選択される請求項 2 記載の眼科疾患治療剤。

**【請求項 6】**

眼科疾患治療用点眼剤と併用する請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の眼科疾患治療剤。

**【請求項 7】**

眼科疾患が緑内障、網膜色素変性症、糖尿病性網膜症、網膜中心静脈閉塞症又は黄斑変性症である請求項 1～6 のいずれか記載の眼科疾患治療剤。

**【発明の詳細な説明】****【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、脂質代謝異常改善薬を含有する経口又は経皮投与用の眼科疾患治療剤、特に緑内障、網膜色素変性症、糖尿病性網膜症、網膜中心静脈閉塞症又は黄斑変性症に効果のある、脂質代謝異常改善薬を含有する経口又は経皮投与用の眼科疾患治療剤に関する。

**【0002】****【従来の技術】**

緑内障は、降圧剤の投与又は手術により眼圧を下げることでしか治療方法がなかった。しかし、眼圧を下げるだけでは、視野狭窄の進行は止められない。このため神経保護剤の考え方から治療する必要があり、これらの方法は、正常眼圧緑内障の治療にも有効である。網膜色素変性症は、アダフチノール、カリクレインの服用を行っているが効果はない。糖尿病性網膜症は、アドナ（止血、血管強化剤）、カリクレイン（循環改善剤）を投与し最終的には光凝固を行うが、視野が欠損してしまい、根本的な治療とはいえない。網膜中心静脈閉塞症や黄斑変性症も糖尿病性網膜症と同様な治療で光凝固をするが、視野が欠損してしまう。

**【0003】****【発明が解決しようとする課題】**

上記のように、従来の治療法は対症療法であり、根本的な治療ではなかった。したがって、疾患の根本的な原因を考えて治療剤を開発する必要があった。

**【0004】****【課題を解決するための手段】**

本発明は、上記の欠点又は問題点を解決するべく鋭意検討した結果得られた知見に基づくものである。

本発明は、脂質代謝異常改善薬を含有することを特徴とする経口又は経皮投与用の眼科疾患治療剤である。

本発明の眼科疾患治療剤においては、脂質代謝改善薬が生体の膜構造における脂質代謝を改善し、その結果として膜構造を改善、維持すること又、架橋あるいは酸化された脂質等の有害物質を除去し、かつシグナル伝達を正常化すること及びジナッフス回路網を発達させることによって各種の眼科疾患に対して治療効果を発揮すると考えられる。

## 【0005】

本発明における脂質代謝異常改善薬は、脂質の代謝を改善する薬剤であれば特に限定されないが、例えば、女性ホルモン、カルニチン、タウリン、高脂血症治療剤、植物脂肪等が含まれる。

女性ホルモンとしては、特に限定されないが、エストロゲン、プロゲステロンが例示でき、特にエストロゲンが好ましい。

タウリン及びカルニチンにはそれらの誘導体が含まれるが、タウリン及びL-カルニチン及び塩化カルニチンが好ましい。

高脂血症治療剤としては、メバロチン、ロバスタチン、リビトール（アトルバスタチン）、HMG CoA還元酵素阻害剤、エパテール（EPA）等が例示され、特にメバロチンが好ましい。

植物脂肪としては、ロレンツオイル（オレイン酸：エルカ酸＝4：1）、オレイン酸、オリーブ油、ヤシ油、ゴマ油、中鎖脂肪酸等が例示でき、特にロレンツオイルが好ましい。

本発明における眼科疾患は、網膜に関連する疾患や緑内障等が含まれ得、特に緑内障であり、他に網膜色素変性症、糖尿病性網膜症、網膜中心静脈閉塞症及び黄斑変性症等の網膜疾患が挙げられる。

## 【0006】

## 【発明の実施の形態】

本発明の眼科疾患治療剤は、一般の経口又は経皮治療剤と同様にして製造することができ、その形態も一般の経口又は経皮治療剤が有する形態、例えば、液剤、錠剤、シロップ剤、軟膏、ハップ剤等の形態とすることができ、

本発明の眼科疾患治療剤において、脂質代謝異常改善薬は、治療に有効な量含まれる必要がある。治療有効量は、患者の症状、年齢、体重、性別などによって変化する。例えば、カルニチンの場合、5mg/kg体重～150mg/kg体重が好ましい。

本発明の眼科疾患治療剤は、これを単独で経口又は経皮投与しても治療効果を発揮する。しかし、本発明の眼科疾患治療剤を経口又は経皮投与と眼科疾患治療用点眼剤の投与を併用すると効果がより高くなる場合があり、このような場合には、本発明の眼科疾患治療剤と眼科疾患治療用点眼剤を併用するのが好ましい。併用する眼科疾患治療用点眼剤としては、例えば、BBSプラス点眼薬、神経成長因子を加えたBBSプラス点眼薬などが例示できる。又、レスキュラー、他にキサラタン、ミケラン、チモフトール等の眼圧降下剤の併用も効果がある。

本発明の眼科疾患治療剤には、当該分野で知られた添加剤、たとえば、グルタチオン、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸、トコフェロール、ポリフェノールなど）及び基剤（例えば、滅菌水、ハップ剤の基剤など）が適宜使用され得る。カルニチンの場合、活性酸素が増加するので、トコフェロール（ユベラルソフト）1カプセル200gを3回/日、アスコルビン酸（ハイシー）1gを3回/日投与することにより、活性酸素を低下させることができる。

## 【0007】

## 【実施例】

次に本発明の効果について説明するが、本発明は、これらに限定されるものではない。

## 試験例1 正常眼圧緑内障の経口投与治療

正常眼圧の開放隅角緑内障患者にグルタチオン100mgを1日3回、約5ヶ月間経口投与したが視野の改善は認められなかった。次いで、グルタチオンに加えてL-カルニチンクロリド200mgを1日3回、8週間にわたり経口投与した。カルニチン治療前の患者の視野を図1（右目）及び図2（左眼）に示し、カルニチン治療後の患者の視野を図3（右目）及び図4（左眼）に示す。図1～図4から明らかなように、カルニチン治療により視野が著しく改善された。

## 【0008】

## 試験例2 高眼圧緑内障の経口投与治療

高眼圧の開放隅角緑内障患者に対して試験を行った。この患者は、緑内障手術後であり、

点眼治療を併用して正常眼圧にしても視野狭窄が進行して治療の効果がない患者であった。

患者にエストロゲン1.25mg（フレマリン（0.625mg））2錠を1日1回、及びグルタチオン100mgを1日3回、約4ヶ月にわたって経口投与した。その後、約1ヶ月の治療をしない期間を経て、メバロチン10mgを1日1回就寝時、及びグルタチオン100mgを、1日3回、1.5ヶ月にわたって経口投与した。

治療前の患者の視野を図5（右目）及び図6（左眼）に示し、エストロゲン治療後の患者の視野を図7（右目）及び図8（左眼）に示した。図5～図8から明らかなように、エストロゲン治療により著しく視野が改善された。

メバロチン治療後の同じ患者の視野を図9（右目）及び図10（左眼）に示した。図5、図6、図9及び図10から明らかなように、メバロチン治療により著しく視野が改善され、その効果が維持された。

10

#### 【0009】

##### 試験例3 網膜色素変性症の経口投与治療

網膜色素変性症の患者にL-カルニチンクロリドを1回200mg、1日3回、1ヶ月にわたって経口投与した。

カルニチン治療前の患者の視野を図11（右目）及び図12（左眼）に示し、カルニチン治療後の患者の視野を図13（右目）及び図14（左眼）に示す。図11～図14から明らかなように、治療により視野が著しく改善された。

さらに、カルニチン治療後のアシルカルニチンの血清中濃度は $9.7\mu\text{mol/L}$ であり、治療前の値 $11.0\mu\text{mol/L}$ に比べやや低下していた。このことは、カルニチンを経口投与することにより、脂質代謝が改善されたことを示すものと考えられる。

20

#### 【0010】

##### 試験例4 正常眼圧（低眼圧）緑内障の経口投与治療

正常眼圧（低眼圧）緑内障患者にL-カルニチンクロリド600mg（200mgを1日3回投与）及びタウリン9g（3gを1日3回投与）を、約1ヶ月間経口投与した。

カルニチン治療前の患者の視野を図15（右目）及び図16（左眼）に示し、カルニチン治療後の患者の視野を図17（右目）及び図18（左眼）に示す。図15～図18から明らかなように、カルニチン治療により視野が著しく改善された。

#### 【0011】

##### 試験例5 正常眼圧緑内障の経皮投与治療

正常眼圧緑内障患者にフロゲステロン（フロベラ（2.5mg））を毎朝食後1錠を経口で、及びエストロゲンパッチ（商品名：エストラダーム：1枚当たりエストロゲン0.72mg含有）を、下腿内側に2日に1枚の割合で貼り経皮で、1ヶ月間投与した。

エストロゲン治療前の患者の視野を図19（右目）及び図20（左眼）に示し、エストロゲン治療後の患者の視野を図21（右目）及び図22（左眼）に示す。図19～図22から明らかなように、エストロゲンの経皮投与による治療により視野が著しく改善された。

#### 【0012】

##### 試験例6 緑内障と糖尿病性網膜症の併発患者の経口投与治療

緑内障と糖尿病性網膜症を併発している患者に、L-カルニチンクロリド200mgを1日3回、約2ヶ月投与し、緑内障治療を行った所、眼底出血が減少し、糖尿病性網膜症が改善された事が確認された。図23に治療前の右目の眼底写真、図24に治療後の右目の眼底写真を示す。眼底出血（矢印）が減少したことがわかる。

40

#### 【0013】

##### 試験結果

201例の高眼圧及び正常眼圧緑内障の視野狭窄の臨床治療の結果、カルニチンの経口投与により94%の有効率を示し、タウリンとの併用で更に高い有効率を示した。

メバロチン、リビトール、エバデール、HMG-CoA還元酵素阻害剤等の高脂血症治療剤やエストロゲン等の女性ホルモンも有効であった。中鎖脂肪酸及び植物脂肪も脂質代謝改善作用があるので有効である。

50

また、上記の脂質代謝異常改善薬と抗酸化剤（例えば、ビタミンC、ビタミンE、ポリフェノールなど）とを併用すると効果がより高くなる。

さらに、カルニチンは、網膜色素変性症に治療効果がある。カルニチンとタウリンとの併用では、合併症として存在した糖尿病性網膜症、網膜中心静脈閉塞症及び黄斑変性症の治療効果も示した。

【0014】

【発明の効果】

本発明の眼科疾患治療剤は、経口又は経皮投与することにより、緑内障や網膜色素変性症、糖尿病性網膜症、網膜中心静脈閉塞症及び黄斑変性症等の網膜疾患の患者の視野を著しく改善し、その効果を維持するので、前記疾患を効率的に治療できる。

10

【図面の簡単な説明】

【図1】図1は、試験例1の患者の治療前の右目の視野を示す図である。

【図2】図2は、試験例1の患者の治療前の左目の視野を示す図である。

【図3】図3は、試験例1の患者の治療後の右目の視野を示す図である。

【図4】図4は、試験例1の患者の治療後の左目の視野を示す図である。

【図5】図5は、試験例2の患者のエストロゲン治療前の右目の視野を示す図である。

【図6】図6は、試験例2の患者のエストロゲン治療前の左目の視野を示す図である。

【図7】図7は、試験例2の患者のエストロゲン治療後の右目の視野を示す図である。

【図8】図8は、試験例2の患者のエストロゲン治療後の左目の視野を示す図である。

【図9】図9は、試験例2の患者のメバロチン治療後の右目の視野を示す図である。

20

【図10】図10は、試験例2の患者のメバロチン治療後の左目の視野を示す図である。

【図11】図11は、試験例3の患者の治療前の右目の視野を示す図である。

【図12】図12は、試験例3の患者の治療前の左目の視野を示す図である。

【図13】図13は、試験例3の患者の治療後の右目の視野を示す図である。

【図14】図14は、試験例3の患者の治療後の左目の視野を示す図である。

【図15】図15は、試験例4の患者の治療前の右目の視野を示す図である。

【図16】図16は、試験例4の患者の治療前の左目の視野を示す図である。

【図17】図17は、試験例4の患者の治療後の右目の視野を示す図である。

【図18】図18は、試験例4の患者の治療後の左目の視野を示す図である。

【図19】図19は、試験例5の患者の治療前の右目の視野を示す図である。

30

【図20】図20は、試験例5の患者の治療前の左目の視野を示す図である。

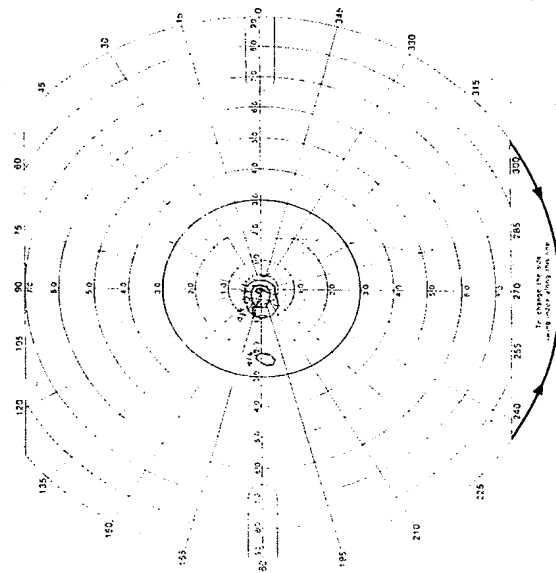
【図21】図21は、試験例5の患者の治療後の右目の視野を示す図である。

【図22】図22は、試験例5の患者の治療後の左目の視野を示す図である。

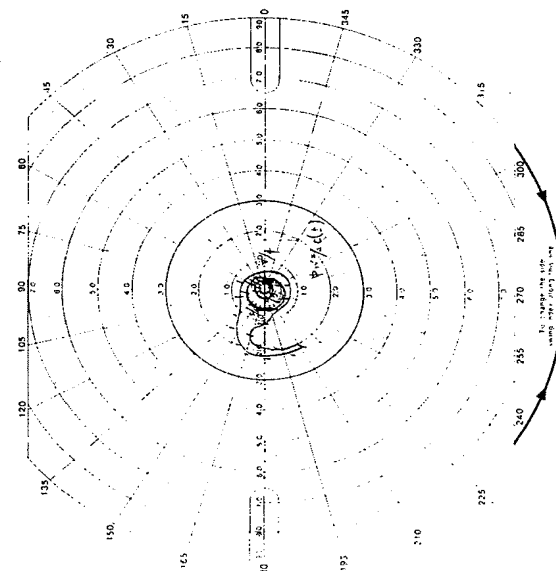
【図23】図23は、試験例6の患者の治療前の右目の眼底写真である。

【図24】図24は、試験例6の患者の治療後の右目の眼底写真である。

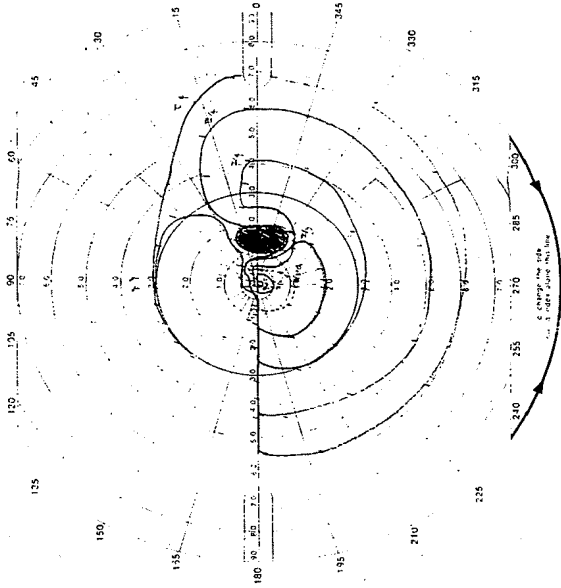
【图 2】



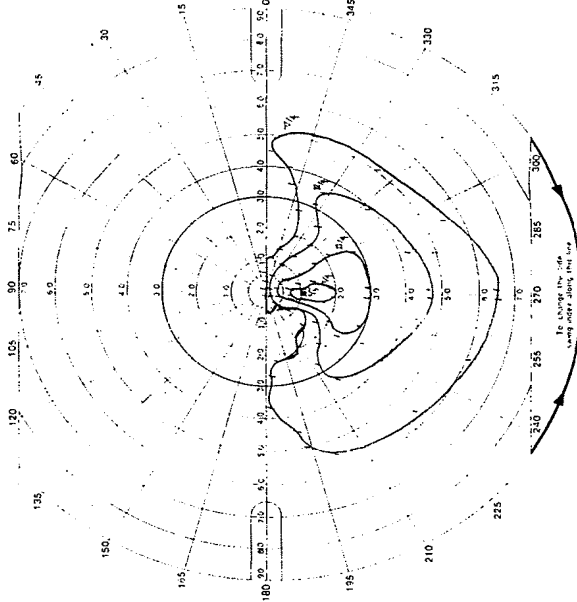
【图 4】



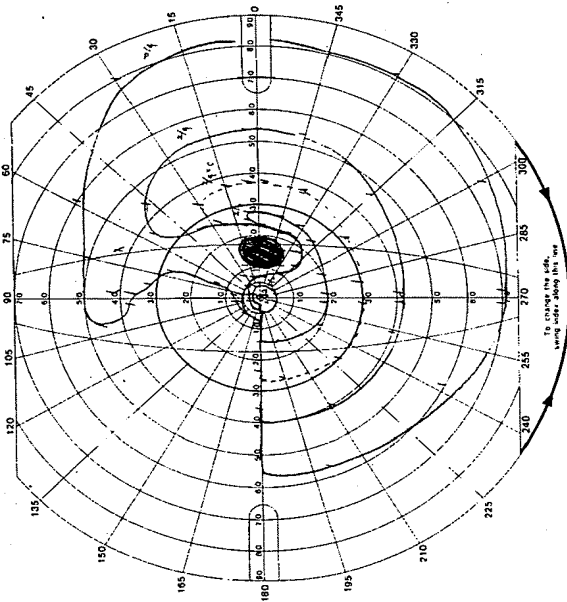
【図 5】



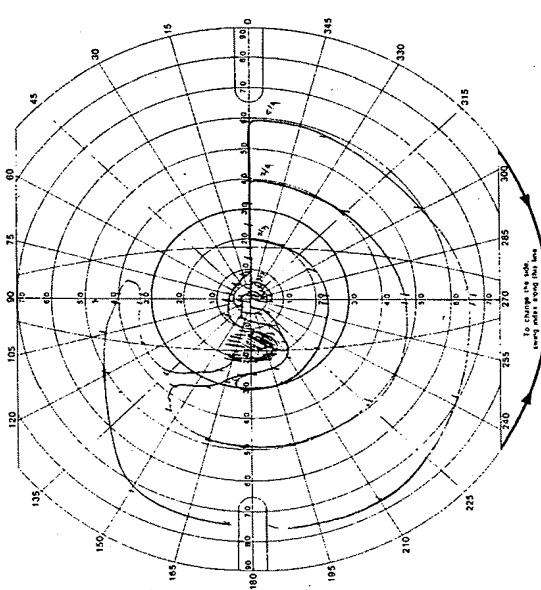
【図 6】



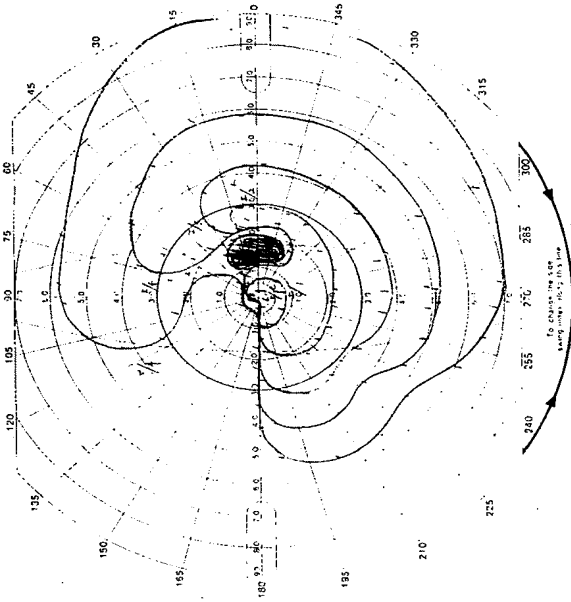
【図 7】



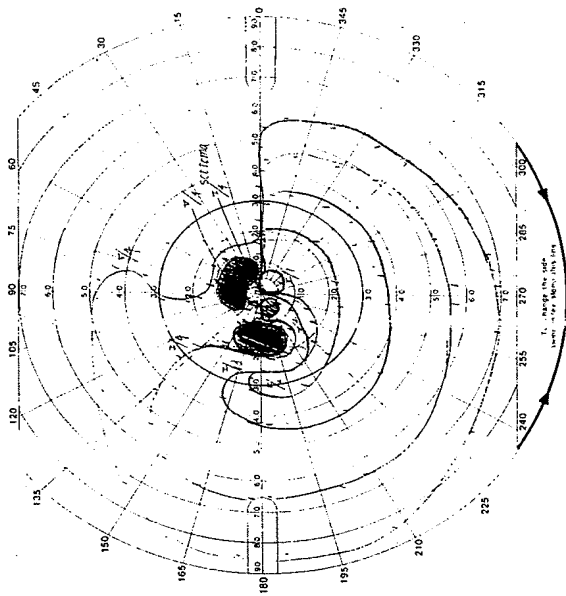
【図 8】



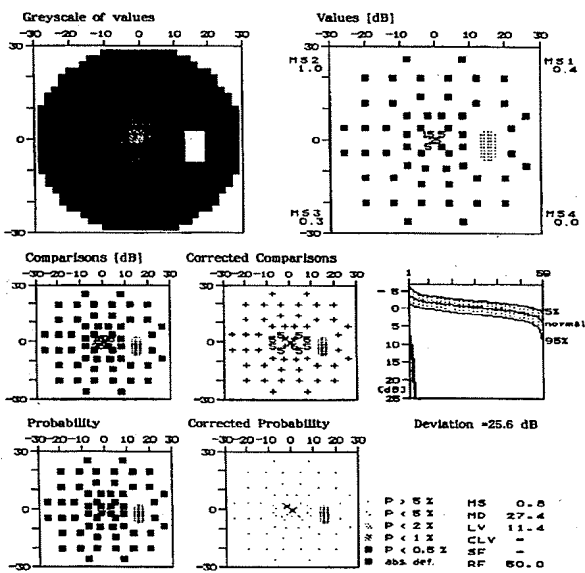
【図 9】



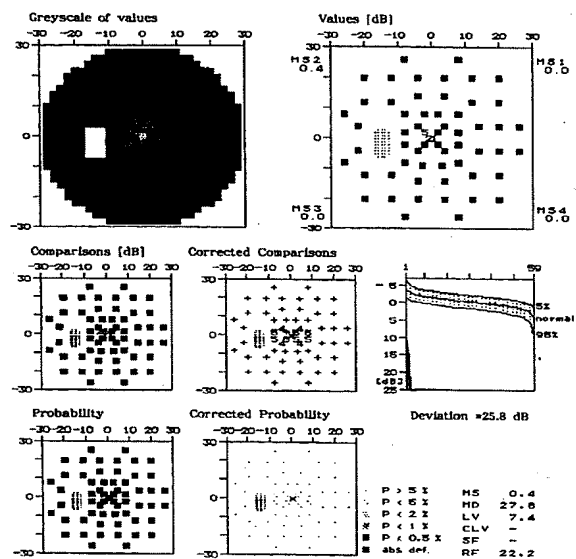
【図 10】



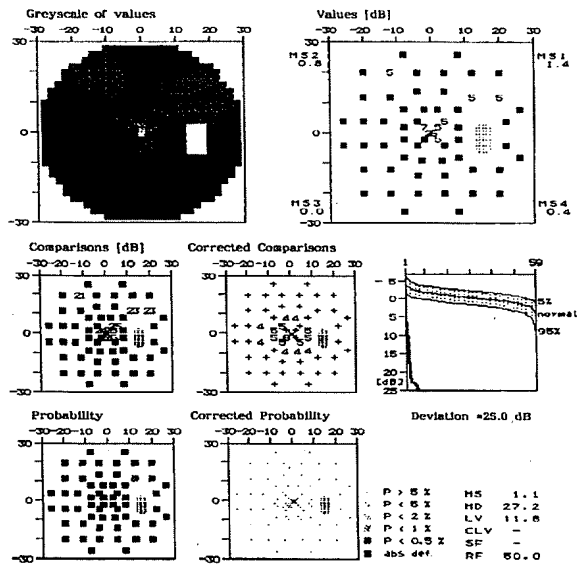
【図 11】



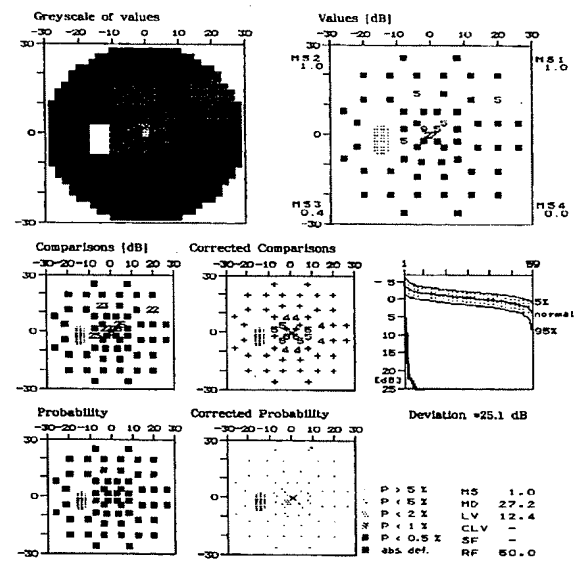
【図 12】



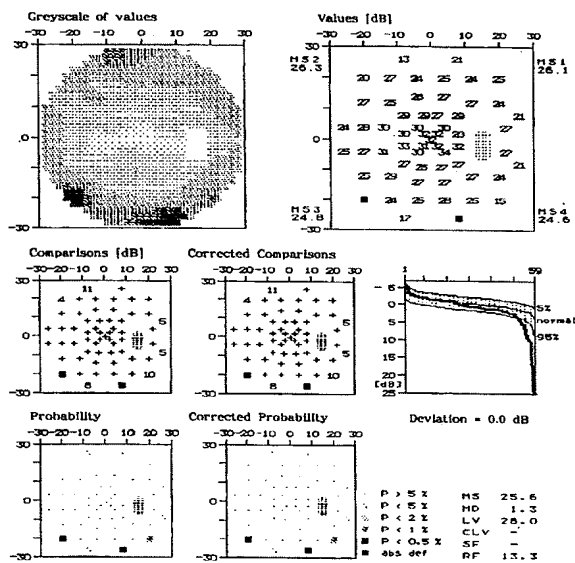
【図 13】



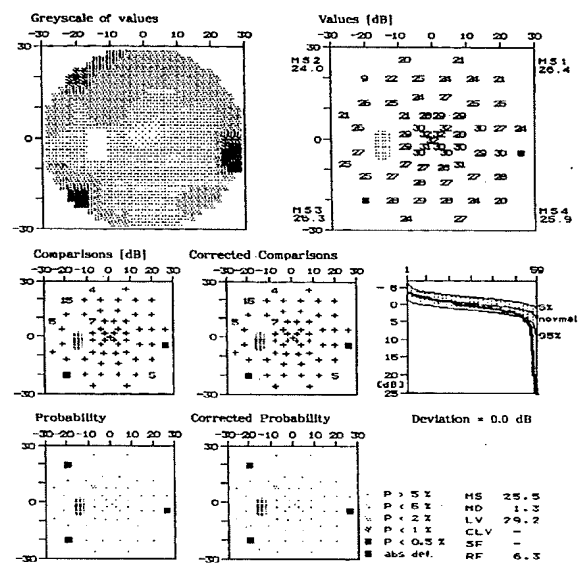
【図 14】



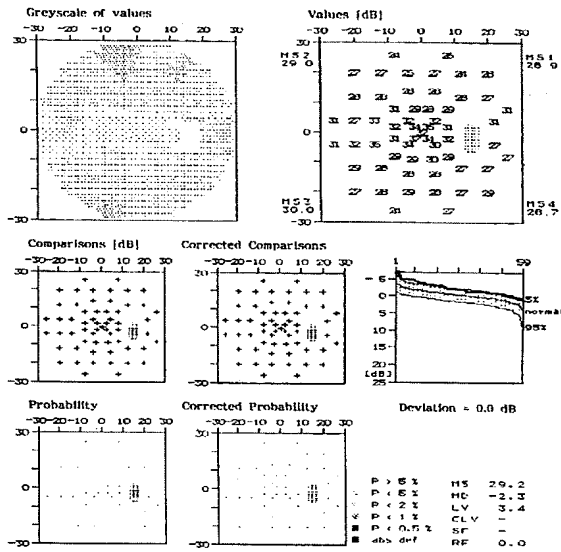
【図 15】



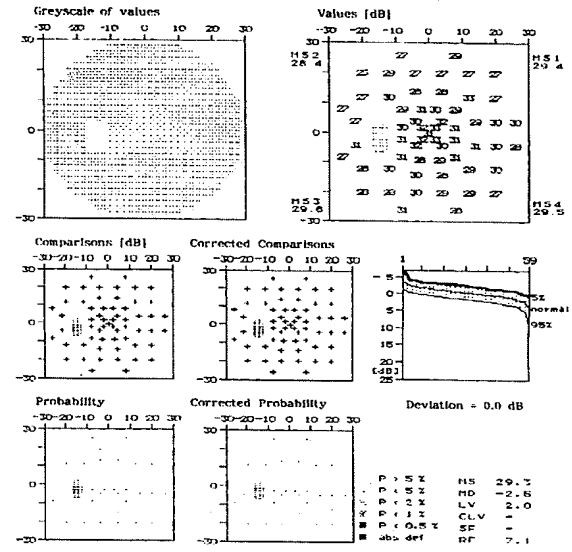
【図 16】



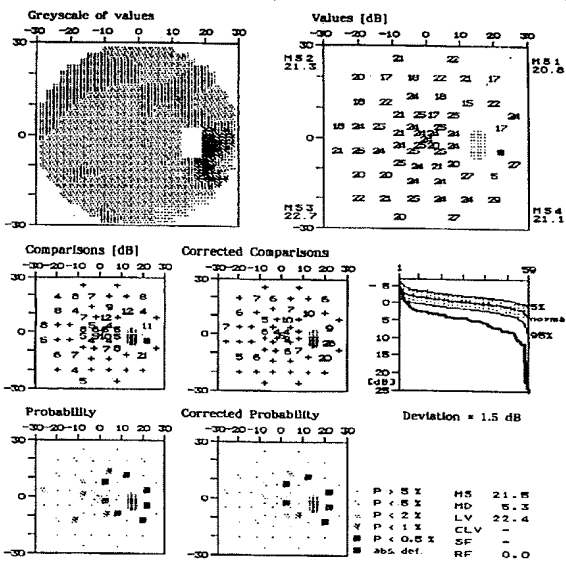
【図 17】



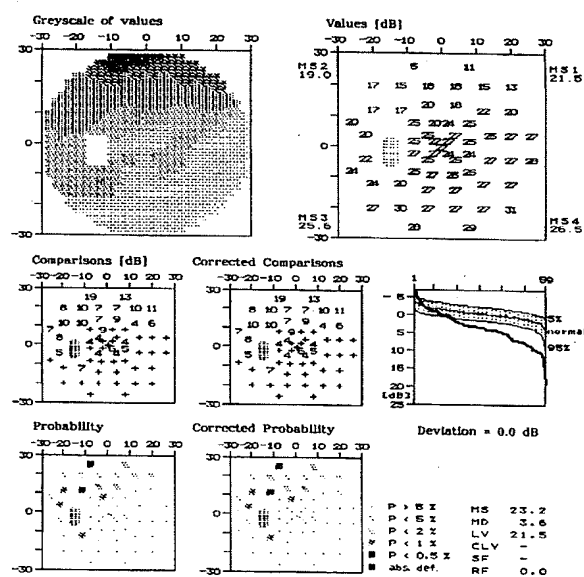
【図 18】



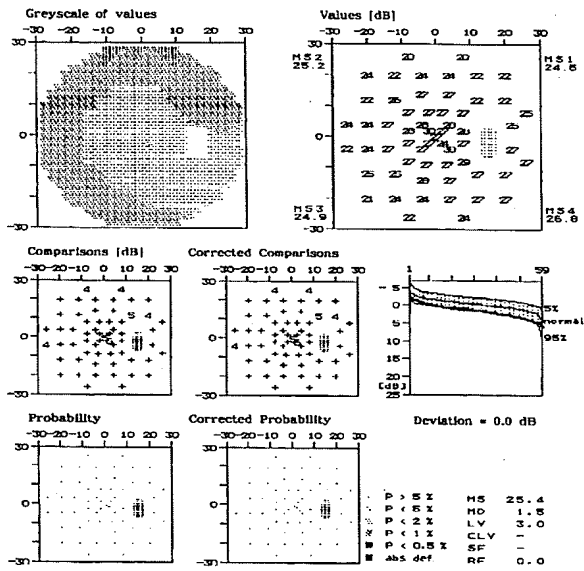
【図 19】



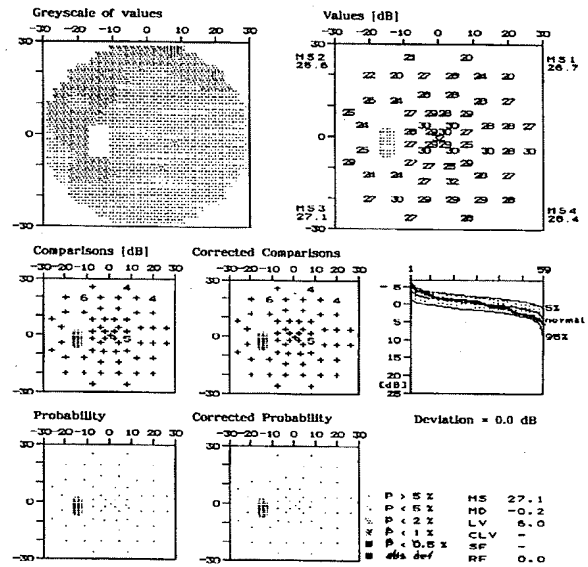
【図 20】



【 2 1 】



【 2 2 】



【 2 3 】



【 2 4 】



## フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/205  
 A 6 1 K 31/22  
 A 6 1 K 31/366  
 A 6 1 K 31/40  
 A 6 1 K 31/565  
 A 6 1 K 31/57  
 A 6 1 K 35/78  
 A 6 1 P 27/02  
 A 6 1 P 27/06

A 6 1 K 31/205  
 A 6 1 K 31/22  
 A 6 1 K 31/366  
 A 6 1 K 31/40  
 A 6 1 K 31/565  
 A 6 1 K 31/57  
 A 6 1 K 35/78  
 A 6 1 P 27/02  
 A 6 1 P 27/06

Σ

Fターム(参考) 4C088 AB11 BA06 BA08 MA08 MA52 MA63 NA14 ZA83  
 4C206 AA01 AA02 DA05 DB02 DB52 FA59 JA04 MA01 MA04 MA72  
 MA83 NA14 ZA83